N° 446

DES ALCALOÏDES

DÉRIVÉS DE

L'HYDRATE DE TRIMÉTHYLÉTHYLAMMONIUM

PAR MODIFICATION DU RADICAL ÉTHYLE

NÉVRINE, NEURINE, MUSCARINE, OXYNÉVRINE, BÉTAÏNE

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER
LE 1er AOUT 1888

PAR

Raymond VIDAL
Né à Agde (Hérault)
Interne des hôpitaux de Montpellier

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re classe

MONTPELLIER
IMPRIMERIE SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5
1888

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier.

PROFESSEURS

MM. J.E. DIACON (I. P. ✪), DIRECTEUR.	*Chimie générale.*
N.....	*Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*
F. JEANJEAN (I. P. ✪).....	*Chimie analytique et Toxicologie.*
L. SOUBEIRAN ✠✠✠✠.....	*Pharmacie.*
A. IMBERT (A. ✪).....	*Physique.*

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. COURCHET, chargé du cours...	*Histoire naturelle des médicaments.*
MASSOL, chargé du cours.....	*Minéralogie et Hydrologie.*
GAY, chargé du cours	*Matière médicale et Pharmacie.*
MALOSSE, Agrégé	*Chimie minérale.*

AGRÉGÉS

MM. TH. MALOSSE ✠ (A. ✪).
G. MASSOL (A. ✪).
L. COURCHET.
F. GAY.

Secrétaire: H. GOT (I. P. ✪).
Secrétaire honoraire: F.-J. BLAISE (I. P. ✪).

NOTA.— L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MES PARENTS

R. VIDAL.

A MES MAITRES

A mes Collègues d'Internat des hôpitaux de Montpellier

A mon meilleur Ami A. MAGES

A TOUS MES AMIS

R. VIDAL.

Sur le point de quitter l'école, je me sens porté à jeter un regard en arrière. Puis-je, en effet, ne pas consacrer un dernier souvenir aux Maîtres, dont les savantes leçons ont si bien conduit mes études à leur terme. Comment taire ma reconnaissance après l'enseignement qu'ils m'ont prodigué. Qu'il me soit permis de m'adresser particulièrement à M. Gay, dont les doubles fonctions de professeur-agrégé et de pharmacien en chef m'ont mis doublement à même de reconnaître le profond savoir et la bienveillance sans bornes. Son disciple le remercie de ses chères leçons, son interne de sa sollicitude.

INTRODUCTION.

De nos jours, la thérapeutique tend à dépouiller les formules polypharmaques, que l'empirisme avait jadis consacrées. Aidée du puissant secours de la chimie, après avoir constaté l'activité d'un médicament, elle ne se déclare pas satisfaite, il lui importe encore de savoir de quelle cause dérive l'effet déterminé par l'expérience. C'est ainsi qu'aux drogues d'origine végétale ou animale, tendent à se substituer les principes auxquels elles doivent leur action. Aussi à une médication incertaine, irrégulière et pour ainsi dire aveugle (car on ne pouvait guère agir qu'approximativement avec les ressources de l'ancienne matière médicale, la valeur des médicaments dépendant du lieu d'origine, du temps et de tant d'autres circonstances, que leur vertu ne pouvait être que très aléatoire), s'est substituée une médication réglée, sûre, à l'aide de laquelle le thérapeute ira droit au but sans outre-passer ou rester au-dessous de la dose qu'il a l'intention de prescrire. Aussi ne saurait-on assez exalter la chimie moderne qui, par ses découvertes, a permis de retirer de certains produits naturels ou de fabriquer de toutes pièces, avec les éléments, des composés définis, qui exercent sur l'organisme une action déterminée inhérente à leur constitution. En conséquence, les plus grands progrès ont été faits par la science pharmaceutique.

C'est pourquoi nous ne jugeons pas aujourd'hui déplacé, étant donné que la plupart des médicaments les plus actifs

sont des alcaloïdes, c'est-à-dire des bases organiques fonctionnant comme des alcalis, de diriger nos études sur quelques-uns de ces corps.

Nous ne nous adresserons pas aux alcaloïdes les plus usuels et les plus connus, leur constitution n'étant pas encore bien établie. Mais nous prendrons une famille de bases organiques très naturelle, dont les membres ont été aussi bien reconnus dans la matière organisée que reproduits par synthèse, et nous nous efforcerons de mettre en relief le rapport qui peut exister entre leur activité et leur constitution. Nous sommes persuadé qu'il ne sera pas sans intérêt de voir leurs propriétés s'exalter ou s'affaiblir sous l'influence des substitutions consécutives, et leur action thérapeutique varier en raison de leurs modifications chimiques.

DES ALCALOÏDES

DÉRIVÉS DE

L'HYDRATE DE TRIMÉTHYLÉTHYLAMMONIUM

PAR MODIFICATION DU RADICAL ÉTHYLE

Nous croyons devoir mettre en tête de ce travail un tableau comparatif représentant, dans leur formule développée, les corps en vue desquels est dirigée notre étude, de sorte que d'un seul coup-d'œil on puisse facilement saisir leurs traits d'union.

$$\left.\begin{matrix}CH^3.CH^2\\(CH^3)^3\end{matrix}\right\}Az.OH$$

Hydrate de triméthyléthylammonium.

$$\left.\begin{matrix}CH^2OH.CH^2\\(CH^3)^3\end{matrix}\right\}Az.OH$$

Hydrate de triméthyloxéthylèneammonium (névrine)

$$\left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\CH^2{=}CH\end{matrix}\right\}Az.OH$$

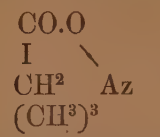
Hydrate de triméthylvinylammonium (neurine)

$$\left.\begin{matrix}COOH.CH^2\\(CH^3)^3\end{matrix}\right\}Az.OH$$

Hydrate de triméthylméthylhydroxylcarbonylammonium (oxynévrine)

$$\left.\begin{matrix}COH.CH^2\\(CH^3)^3\end{matrix}\right\}Az.OH$$

Hydrate de triméthylaldéhydeéthylèneammonium (muscarine)



Anhydride de l'hydrate de triméthylméthylhydroxycarbonylammonium (bétaïne)

Nous y voyons d'abord le groupe CH^3 de l'éthyle de l'hydrate de triméthyléthylammonium, échanger successivement H contre OH, 2H contre O, 3H contre O,OH et présenter tour à tour une fonction alcoolique, une fonction aldéhydique, une fonction acide. Ensuite deux des produits ainsi obtenus offrir la particularité de perdre dans leur molécule H^2O et de fournir, suivant leur nature, l'un composé incomplet, l'autre un anhydride interne.

Avant d'entrer dans des études particulières, il est bon de se placer à un point de vue plus étendu, d'envisager les caractères communs, abstraction faite des caractères différentiels, en un mot, de traiter du groupe en général. Nous nous trouvons, le cas échéant, en présence de monoammoniums *tetra substitués*, c'est-à-dire d'ammoniums dans lesquels les quatre valences saturées primitivement par de l'hydrogène sont satisfaites maintenant par des radicaux composés, tels que l'éthyle, le méthyle, l'oxyéthyle, etc.

Un procédé de synthèse général est applicable à leur formation. Il consiste à unir la triméthylamine à un monochlorure, bromure ou iodure du radical voulu, tel que l'élément halogène s'y trouve dans un groupe étranger à celui renfermant le pouvoir fonctionnel que l'on veut conserver. On obtient ainsi un chlorhydrate de la base, qui, traité par l'oxyde d'argent humide, donne l'hydrate.

Sous l'influence de la chaleur, ils se scindent en ammoniaque composée et en produits variant en raison des modifications apportées dans le radical éthyle.

Au point de vue constitutif, chaque composé présente deux fonctions, la première, fondamentale, commune à tout le groupe; la seconde, différentielle, spéciale à chaque membre. Ces fonctions peuvent être appelées, la première, principale, l'autre secondaire. En effet, c'est surtout en vertu de leur fonction basique que nous voyons ces composés entrer en

combinaison, alors que la fonction secondaire n'est guère mise en jeu que dans des circonstances toutes spéciales, c'est-à-dire quand sa nature lui permet d'agir sur la fonction principale dans le composé lui-même pour donner un anhydride.

De plus, tous les radicaux constitutifs de la molécule, concourent à la fonction principale, tandis que la fonction secondaire ne réside que dans un seul radical indépendamment de tous les autres (si l'on enlève le radical où réside la fonction secondaire, le corps n'en restera pas moins basique et aura perdu ses caractères, soit alcooliques, soit aldéhyques, etc.)

La classification que nous devons suivre est tout indiquée, c'est la fonction secondaire qui en fournira les bases, nos corps seront rangés suivant le degré de substitution oxygénée du radical qui la renferme, les anhydrides trouveront place à côté de leurs générateurs, leur étude faisant nécessairement corps avec celle de ces derniers.

1° Hydrate de triméthyléthylammonium.
2° Hydrate de triméthyloxéthylèneammonium;
3° Hydrate de triméthylvinylammonium;
4° Hydrate de triméthylaldéhydeéthylèneammonium;
5° Hydrate de triméthylmétylhydroxycarbonylammonium;
6° Anhydride de l'hydrate de triméthylméthylhydroxycarbonylammonium.

Hydrate de triméthyléthylammonium

Le composé a été peu étudié. Nous ne pouvons donner à son sujet que les renseignements qui nous ont été fournis par le dictionnaire de Wurtz. On obtient l'iodure de cette base par l'action de l'iodure d'éthyle sur la triméthylamine. Selon toute probabilité, cette synthèse doit s'effectuer dans les mêmes conditions que celle de l'iodure de tétraméthylammonium. Il doit en être de même pour sa transformation en hydrate.

Additionné d'une solution alcoolique d'iode, il donne un triiodure $(CH^3)^3C^2H^5AzI^3$, fusible à 64°, et se présentant sous la forme de petits prismes rhombiques d'un vert bleuâtre. Le pentaiodure est cristallisé en petites tables carrées opaques, d'un beau reflet métallique ; il se produit par l'action de l'eau sur le triiodure, ou l'action de l'iode en excès sur le protoiodure.

Les sels de triméthyléthylammonium doivent être comme les sels de tétraméthylammonium, déliquescents.

Il est assez difficile de prévoir quel sera le résultat probable de la destruction pyrogénée de l'hydrate de triméthyléthylammonium.

En effet, l'hydrate de tétraéthylammonium se dédouble sous l'influence de la chaleur en eau éthylène et triéthylamine.

Sous les mêmes influences, l'hydrate de tétraméthylammonium se scinde en alcool méthylique et triméthylamine, le méthylène ne pouvant exister.

L'hydrate de triéthylamylammonium se décomposera à

son tour, dans des conditions analogues, en eau éthylène et diéthylamylamine, le radical hydrocarboné le plus complexe restant dans l'ammoniaque trisubstituée.

En présence de ces faits, on est porté à se demander à quelle loi obéira l'ammonium mixte composé d'éthyle et de méthyle dans sa décomposition ignée; se scindera-t-il en diméthyléthylamine et en alcool méthylique? Ou bien, par suite de la nature spéciale de ses radicaux substitués, l'éthylène, l'eau et la triméthylamine seront-ils les produits de sa décomposition?

Les composés oxygénés, dans le radical éthyle de l'hydrate de triméthyléthylammonium, semblent donner raison à cette dernière hypothèse. Ainsi, la distillation sèche de la neurine donne du glycol éthylénique et de la triméthylamine; de même la bétaïne, dans sa décomposition pyogénée, donne de la triméthylamine; mais, d'un autre côté, ne se pourrait-il pas que l'oxygène du radical oxygéné ait une influence dans des réactions de cet ordre, et qu'avec des radicaux uniquement hydrocarbonés, les résultats soient tous différents?

Toxicologie. — Nous n'avons rien trouvé de spécial à la toxicologie de l'hydrate de triméthyléthylammonium. Nous nous rapporterons donc, à ce sujet, à un composé de même ordre, qui a été étudié par Rabuteau: l'hydrate de tétraméthylammonium.

Il a été remarqué par cet auteur qu'alors que des doses élevées de l'ammonium, substitué triméthylique en injection sous-cutanée, ne donnait que des résultats peu appréciables (2 gr. ne produisaient qu'un léger ralentissement du pouls et une légère élévation de température), 25 centigr. de l'ammonium tétraméthylique produisaient, en moins d'une minute l'accélération, puis le ralentissement des mouvements cardiaques, de la gêne, puis l'arrêt de la respiration, une élévation de température, la paralysie, plus prononcée dans les

membres postérieurs que dans les antérieurs, la salivation, la dilatation pupillaire, enfin, la continuation des mouvements du cœur après l'arrêt de la respiration.

Sur des grenouilles, il a, en outre, constaté l'abolition du mouvement, avec persistance de la sensibilité, d'où il conclut: 1° que l'iodure du tétraméthylammonium est un poison énergique; 2° qu'il paralyse les extrémités des nerfs moteurs; 3° qu'il respecte la sensibilité et la contractibilité musculaire: en un mot, qu'il agit dans le même sens que le curare.

Le tétraamylammonium lui a donné des résultats analogues. Il nous semble qu'on peut, sans trop s'avancer, admettre que le triméthyléthylammonium possède une action semblable.

Hydrate de triméthyloxéthylèneammonium.

Synonymie: névrine, choline.

La névrine est connue depuis longtemps, et sa découverte a précédé sa synthèse; elle a été primitivement retirée, sous forme de combinaison, de diverses matières organiques, et chaque auteur qui en a traité s'est cru obligé de lui donner un nom différent: ainsi, des phosphoglycérates, des margarates, des stéarates, des oléates de névrine, produits amorphes retirés, par différents moyens, de substances d'origine animale, portent: avec Kühn, le nom de myélocone (μυελος, moelle, et κονις, poussière); avec Gmelin, celui de cire cérébrale, tandis que Berzélius les appelle stéarine cérébrale pulvérulente; Frémy, acide cérébrique; Liébreich, protagon; Vauquelin, matière grasse blanche; Couerbe, cérébrote; Gobeley, lécithine (λεκιθος, jaune d'œuf); Strecker, choline (χολη, bile). Le nom de névrine a été primitivement donné par Blainville à la partie du cerveau insoluble dans l'alcool.

En outre, les désignations de choline et de neurine étaient autrefois indistinctement appliquées à un seul et même produit, mais qui n'était autre qu'un mélange de choline (base oxéythylénique), et de neurine (base vinylique).

Nous allons décrire deux procédés de préparation, ayant pour but de retirer les sels de choline de produits organiques sous forme de lécithine et de protagon.

La lécithine, que M. Gobeley lui-même définit ainsi: corps mou, visqueux, miscible à l'eau, insoluble dans l'alcool froid, soluble dans l'alcool bouillant, soluble dans l'éther inaltérable à l'air, se prépare en épuisant par l'alcool ou l'éther

bouillant des jaunes d'œufs. De la solution se sépare par refroidissement une matière visqueuse qui est la lécithine.

Le protagon qui présente la même composition que la cérébrote de Couerbe, s'obtient en écrasant des cerveaux de bœuf, en les passant à travers un linge, les épuisant par l'éther à 0, puis par l'alcool à 80° à la température de 45°. La solution alcoolique filtrée étant fortement refroidie, dépose des flocons blancs de protagon qu'on lave à l'éther et qu'on sèche dans le vide. Le protagon est un mélange de lécithine et de cérébrine (acide cérébrique de Fremy). La cérébrine diffère de la lécithine en ce qu'elle ne renferme pas d'acide phosphoglycérique.

La choline a été rencontrée dans les champignons vénéneux. *Boletus luridus*, *amanta pantherina*, dans la proportion de $^1/_{1000}$ de matière sèche. Elle a été en outre rencontrée dans un champignon comestible l'*Helvella Esculenta*.

Streker l'a extraite de la bile sous le nom de choline. Brieger a isolé la névrine des produits de putréfaction cadavérique, en faisant cristalliser le picrate de névrine dans les eaux-mères, d'où il avait extrait la neuridine $C^5H^{14}Az^2$.

Bœsklisch l'a rencontrée dans la saumure de harengs. On la rencontre encore dans le feutrage des globes sanguins.

Préparation. — La choline s'extrait de la lécithine et du protagon par une ébullition prolongée avec l'eau de baryte. Les acides unis à la choline tendent à se combiner avec la baryte, la base organique est ainsi mise en liberté. C'est surtout l'acide phosphoglycérique qui, dans l'organisme, entre en combinaison avec la névrine. Cet acide prend naissance par l'action de l'acide phosphorique anhydre ou hydratée sur la glycérine.

La lécithine est complètement formée de phosphoglycérate de névrine. Voici comment peut s'exprimer son dédoublement par l'eau de baryte :

$$Ba\begin{cases}OH\\OH\end{cases} + O-Ph\begin{cases}O-Az\begin{cases}(CH^3)^3\\C^2H^4.OH\end{cases}\\O-Az\begin{cases}(CH^3)^3\\C^2H^4.OH\end{cases}\\O-CH^2.CHOH.CH^2OH\end{cases} ==$$

$$=OPh\begin{cases}O\diagdown\\O\diagup\end{cases}Ba\\OCH^2.CHOH.CH^2OH + 2\left(HO-Az\begin{cases}(CH^3)^3\\C^2H^4OH\end{cases}\right)$$

Synthèse. — La synthèse de la névrine a été primitivement réalisée par Wurtz, en faisant réagir la monochlohydrine du glycol éthylénique sur la triméthylamine. Les deux corps se combinent molécule à molécule pour donner du chlorhydrate de névrine

$$\begin{matrix}CH^2OH\\I\\CH^2Cl\end{matrix} + (CH^3)^3Az=Cl-Az\begin{cases}(CH^3)^3\\CH^2.CH^2OH.\end{cases}$$

En traitant le produit de la réaction par l'oxyde d'argent humide, on obtient l'hydrate de la base

$$2\left(Cl-Az\begin{cases}CH^2.CH^2OH\\(CH^3)^3\end{cases}\right) + Ag^2O + H^2O = 2AgCl +$$

$$+ 2\left(HO-Az\begin{cases}CH^2.CH^2OH\\(CH^3)^3\end{cases}\right)$$

On ne peut remplacer l'oxyde d'argent par l'hydrate de potasse, à cause de la distillation qu'il faut effectuer dans ce cas. On sait, en effet, que la chaleur dédouble la choline en glycol et en méthylamine, propriété d'ailleurs commune à tous les ammoniums quaternaires, qui se scindent par la chaleur en ammoniaques simples ou composés, et soit en alcool, et soit en eau et en carbure incomplet.

Voici le procédé de M. Wurtz pour réaliser la synthèse

de la névrine. A du glycol chlorhydrique (4 parties) bien refroidi, on ajoute de la triméthylamine (3 parties), on enferme le mélange dans un tube scellé et l'on chauffe à 100° pendant quelques heures. Après le refroidissement, le tout est pris en une masse de cristaux prismatiques, parfaitement incolores et déliquescents, c'est du chlorhydrate de névrine. On obtient ce sel parfaitement pur en le dissolvant dans l'alcool absolu et bouillant, et en laissant refroidir la solution très concentrée.

On obtient encore synthétiquement la névrine en faisant agir le bibromure d'éthylène sur la triméthylamine. On obtient ainsi, à l'état de bromure, un ammonium dans lequel entre le radical bromoéthylène CH^2CH^2Br.

$$CH^2Br—CH^2Br+(CH^3)^3Az=Br—Az\begin{cases}(CH^3)^3\\CH^2.CH^2Br.\end{cases}$$

Bromure de triméthylbromoéthylèneammonium

Le bromure de triméthylbromoéthylèneammonium, ainsi obtenu, chauffé à une douce chaleur avec de l'oxyde d'argent en présence de l'eau, donne l'hydrate de névrine.

Si l'on faisait bouillir le bromure de triméthylbromoéthylèneammonium avec de l'oxyde d'argent, on obtiendrait la neurine ou hydrate de triméthylvinylammonium.

$$Br—Az\begin{cases}(CH^3)^3\\C^2H^4Br\end{cases}+Ag^2O+H^2O=2AgBr+H^2O—Az\begin{cases}(CH^3)^3\\C^2H^4OH.\end{cases}$$

Voici le procédé suivi pour obtenir le bromure de triméthylbromoéthylèneammonium. On dissout la triméthylamine dans de l'eau ou de l'alcool, on ajoute un excès de bibromure d'éthylène, on laisse le mélange cinq à six jours à 50° ou à 60° dans un matras scellé. Il se forme un dépôt cristallin, et la liqueur devient acide. On évapore le tout pour chasser l'excès d'éthylène bibromé, on lave à l'alcool et on fait recristalliser au moyen de l'alcool bouillant.

Le bromure de triméthylbromoéthylèneammonium se présente sous forme d'aiguilles blanches, très soluble dans l'alcool bouillant, moins soluble à froid, insoluble dans l'éther.

Caractères de la névrine.— Cette base se présente sous forme d'un liquide épais, sirupeux, soluble dans l'alcool et dans l'eau. Elle est très alcaline, elle attire l'acide carbonique de l'air, s'unit aux acides en donnant des sels bien caractérisés.

Une solution de 1 à 2 p. 100 de névrine gonfle la fibrine et la dissout à l'ébullition. La coagulation de l'albumine par la chaleur est empêchée par la névrine; bien plus, cette base dissout l'albumine coagulée; cette solution ne contient pas de sulfure et offre les propriétés des albuminates alcalins. La névrine ainsi présente une action analogue à celle des alcalis caustiques.

Le chlorhydrate forme des prismes incolores très déliquescents. Chauffé en solution très concentrée avec plusieurs fois son volume d'acide iodhydrique en solution aussi très concentrée et une petite quantité de phosphore amorphe, on obtient, par refroidissement, des cristaux incolores, prismatiques, faciles à purifier par cristallisation dans l'eau bouillante: c'est l'iodure de triméthyliodoéthylèneammonium. Ce sel très soluble dans l'eau bouillante se dissout peu dans l'eau froide et présente des cristaux semblables par leur aspect à ceux d'iodure de potassium.

Le chlorure de platine ne forme pas de précipité avec la névrine en solution aqueuse, mais quand celle-ci est additionnée d'alcool, un sel double se précipite sous forme de poudre soluble dans l'eau et dont la solution, abandonnée à l'évaporation spontanée, laisse déposer de magnifiques cristaux rouge rubis.

M. Priedel, d'après ses mesures, a fait voir que les cristaux de chloroplatinate de la névrine extraite du cerveau et ceux de la névrine synthétique étaient absolument identiques.

Le chloraurate se présente sous forme d'un précipité jaune soluble dans l'eau bouillante, presqu'insoluble dans l'eau froide. La névrine, sous l'influence de la chaleur, se dédouble en glycol et triméthylamine, ce qui explique la présence de cette dernière base dans les produits de la putréfaction.

La névrine donne, avec l'acide nitrique étendu, un produit nitré, dont le chloroplatinate effloresent renferme $(C^4H^{10}Az^2O^3Cl)^2PtCl^4 + H^2O$.

L'acide chromique ou le permanganate de potasse donnent avec elle quelquefois de la muscarine dans des conditions non encore précisées. (Schmiedeberg et Harnach).

La névrine, ajoutée à du sang en putréfaction, se décompose et produit de la triméthylamine. En solution aqueuse à $^{1}/_{400}$, elle résiste aux bactéries. Ajoutée à de la bile, elle en empêche même la putréfaction. Il est probable que la névrine trouvée dans la bile pourrie, provient de la décomposition de cette dernière.

Rapports de la névrine avec l'hydrate de triméthyléthylammonium. La névrine ne diffère de $HO - Az\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^5\end{matrix}$ que par un oxygène en plus.

Elle doit être considérée comme de l'hydrate de triméthyléthylammonium, dans lequel un H du radical éthyle dans le groupe carbone non soudé à l'azote a été remplacé par un oxydrile. C'est le premier terme d'oxydation de $HO\,Az\begin{matrix}C^2H^5\\(CH^3)^3\end{matrix}$ dans le radical éthyle.

Action des oxydants sur la névrine. — La névrine, sous l'influence des oxydants se transforme soit en oxynévrine, soit

en muscarine. Le résultat dépend du choix de l'agent d'oxydation. Fait-on agir le permanganate de potasse ou l'acide chromique, on obtient de l'oxynévrine

$$\begin{matrix}(CH^3)^3\\HO\end{matrix}\Big\}AzC^2H^4OH+2O=\begin{matrix}(CH^3)^3\\HO\end{matrix}\Big\}Az-C^2H^2O.OH+H^2O2$$

Emploie-t-on au contraire l'acide nitrique, on n'obtient que de la muscarine

$$\begin{matrix}(C.H^3)^3\\HO\end{matrix}\Big\}AzC^2H^4.OH+O=\begin{matrix}(CH^3)^3\\HO\end{matrix}\Big\}Az-C^2H^2OH.+H^2O.$$

Toxicologie.— L'action de la choline est identique à celle de la neurine à l'intensité près, ce dernier alcaloïde étant beaucoup plus toxique. (Hugounenq, Des alcaloïdes d'origine animale). Comme la neurine forme un chapitre à part et que nous aurons plus spécialement à étudier sa toxicologie, nous nous abstenons de donner des détails sur l'action physiologique de la névrine. Nous dirons seulement qu'il faut environ 10 grammes de cette substance pour produire la mort. Aussi n'est-ce pas à elle qu'on doit attribuer l'action toxique des champignons dans lesquels on la rencontre, mais bien à la muscarine qui l'y accompagne souvent: 1° Sa proportion se trouvant trop faible, 1 pour 1000 de matière sèche; 2° son existence ayant été signalée dans un champignon comestible *l'Hevella Esculenta.* (Böhm et Kultz, *Journal de pharmacie et de chimie.*

Hydrate de triméthylvinylammonium

(Neurine).

La neurine est un composé incomplet. Elle représente un ammonium tétra substitué, méthylique dans trois substitutions et offrant dans la quatrième un composé à deux lacunes ou éthylénique moins un hydrogène ; ce radical incomplet dérive de l'éthylène par perte de 1 H et a reçu le nom de vinyle. Par conséquent, la neurine sera de l'hydrate de triméthylvinylammonium. On peut la comparer aussi à de la névrine moins une molécule d'eau enlevée dans le radical oxéthyle. Les synthèses de ce corps font admettre ces deux considérations.

1° La névrine traitée par l'acide iodhydrique en présence d'une très petite quantitée de phosphore remplace chacun de ses oxydriles, l'oxydrile alcoolique et l'oxydrile basique, par un atome d'iode et donne de l'eau et de l'iodure de triméthyliodoéthylèneammonium

$$\left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\CH^2OH.CH^2\end{matrix}\right\}Az.OH + 2IH = 2H^2O + \left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^4I\end{matrix}\right\}Az.I.$$

L'oxyde d'argent humide à la température de l'ébullition transforme ce dernier corps en une nouvelle base qui est de l'hydrate de triméthylvinylammonium

$$\left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^4I\end{matrix}\right\}Az.I + Ag^2O = 2AgI + \left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^3\end{matrix}\right\}Az.OH.$$

On peut encore soumettre la névrine à l'action du perbromure de phosphore et la convertir ainsi en bromure de tri-

méthylbromoéthylèneammonium, qui, sous l'influence de l'oxyde d'argent et dans des conditions d'humidité et de température analogues, donnera la même réaction que l'iodure de triméthyliodoéthylèneammonium.

On peut opérer la synthèse de la neurine plus directement sans passer par la névrine. Il ne s'agit pour cela que de combiner directement le bibromure d'éthylène avec la triméthylamine, ce qui donne du premier coup le bromure de triméthylbromoéthylèneammonium; nous avons précédemment expliqué, à propos de la névrine, quelle était la marche à suivre pour obtenir ce composé.

Une remarque importante dans toutes ces réactions s'applique à l'action de l'oxyde d'argent humide sur le bromure de triméthylbromoéthylèneammonium ou sur l'iodure de triméthyliodoéthylèneammonium ; suivant les conditions de température, il se produit trois actions différentes :

1° A froid, il se produit une double décomposition entre l'oxyde d'argent et l'iodure triméthyliodoéthylèneammonium, on a de l'iodure d'argent, une molécule, un seul iode de l'ammonium composé; celui qui est étranger au composé éthylénique est éliminé et on obtient l'hydrate de la base;

2° Si l'on chauffe à une douce température, en évitant l'ébullition, il se produit de la névrine, les deux atomes d'iode sont éliminés et remplacés par deux oxydriles;

3° Si l'on porte à l'ébullition, tout l'iode est aussi éliminé; mais l'oxygène de l'oxyde d'argent se combine à un hydrogène du résidu C^2H^4, et forme l'oxydrile basique de la neurine.

La neurine est une base liquide présentant beaucoup d'analogie avec la névrine à laquelle elle est souvent mêlée. On l'a retirée des produits de la putréfaction cadavérique; son chloroplatinate est plus soluble que celui de la névrine. C'est sur

cette propriété, qu'est fondée la séparation de ces deux bases.

Toxicologie. – La neurine est un poison, mais son pouvoir toxique ne s'exerce pas avec la même énergie sur toutes les espèces : le chat est intoxiqué par une dose de neurine qui n'affecte pas le cobaye. L'action de la neurine sur le chien présente les phénomènes suivants : on observe la contraction pupillaire, l'abolition de l'excitomotricité bientôt suivie de la diminution de fréquence et d'intensité des mouvements respiratoires. Le nombre des battements du cœur augmente puis diminue irrégulièrement, et le cœur lui-même est bientôt soustrait à l'action du pneumogastrique. L'intestin est le siège de mouvements péristaltiques, qui s'accompagnent de diarrhée profuse, d'excrétion involontaire d'urine et de sperme. La neurine ébranle donc toutes les fonctions de l'économie animale par une série de réactions physiologiques, qui ont été successivement comparées à celles du curare et de la muscarine. L'atropine se montre l'antagoniste de la neurine (Hugounenq, Alcaloïdes d'origine animale).

Hydrate de triméthylaldéhydeéthylèneammonium.

(Muscarine).

La muscarine représente le second terme d'oxydation du radical éthyle dans l'hydrate de triméthyléthylammonium; elle ne diffère que par 2H en moins de la névrine. On peut la considérer comme de la névrine qui a échangé sa fonction alcoolique contre une fonction aldéhydique.

Les effets toxiques de la muscarine sont connus depuis la plus haute antiquité. C'est d'elle, en effet, que les champignons les plus toxiques tirent leurs propriétés vénéneuses. Son nom d'ailleurs lui vient d'un champignon l'*Amanita Muscaria* (fausse orange), d'où elle a été isolée pour la première fois en 1870, par Schmiedeberg et Kopp. Mais le règne végétal n'est pas le seul à nous offrir des produits qui contiennent de la muscarine. Cette base a été découverte dans les produits de la putréfaction cadavérique, et cela dans les premiers jours qui ont suivi la mort. De là, une difficulté s'élève dans la chimie médico-légale. Comment distinguer la muscarine ingérée de la muscarine provenant de la putréfaction cadavérique? Mais cette question ne saurait nous occuper; avant d'en venir là, il faudrait pouvoir constater par des réactifs spéciaux la présence de la muscarine, et pour cette base encore aucune réaction caractéristique jusqu'ici n'a été indiquée. On a bien parlé du pouvoir réducteur dont elle jouit vis-à-vis d'un mélange de ferricyanure et de sel ferrique (réaction indiquée par le professeur Gauthier), mais

ce fait est général pour tous les aldéhydes, et ne peut trouver d'application qu'en ce qui concerne la distinction de la muscarine d'avec les autres bases de même origine. Brieger a isolé la muscarine en même temps que l'éthylène diamine de la chair de poissons putréfiés. Pour séparer ces deux corps, il s'est servi de la différence de solubilité de leur chloroplatinate. Celui d'éthylène diamine précipite le premier, tandis que celui de muscarine reste en solution dans les eaux-mères.

Voici le procédé qu'ont employé Schmiedeberg et Kopp, pour retirer la muscarine de la fausse orange.

On exprime la plante fraîche. Le jus qui résulte de cette expression est évaporé. On reprend le résidu par l'alcool. L'extrait alcoolique est additionné d'eau et précipité par le sous-acétate de plomb et l'ammoniaque. On filtre et on évapore ensuite à siccité la liqueur filtrée. Le résidu est dissous dans l'eau, la solution est précipitée de nouveau par le sous-acétate de plomb et l'ammoniaque. On filtre, on concentre jusqu'à consistance sirupeuse, on ajoute à la liqueur un excès d'oxyde de plomb, puis on évapore pour chasser l'ammoniaque.

Le résidu est repris par l'alcool absolu, on filtre, on évapore la liqueur filtrée, après quoi le résidu est dissous dans l'eau. La solution aqueuse est traitée par l'acide sulfurique, puis épuisée par l'éther pour enlever l'acide acétique. On évapore ensuite l'éther, on ajoute de l'hydrate de baryte de manière à ce que la solution conserve une réaction légèrement acide : finalement, on précipite la muscarine par l'iodure double de mercure et de potassium ou par l'iodure double de bismuth et de potassium. Lorsqu'on emploie le premier, on lave le précipité sur un filtre avec de l'eau aiguisée d'acide sulfurique, puis on le laisse en suspension dans l'eau. On ajoute de l'hydrate de baryte en quantité

égale en volume à celui du précipité. On fait passer un courant d'hydrogène sulfuré, et après filtration on traite la liqueur par le sulfate d'argent. On filtre de nouveau. La liqueur filtrée ne contient plus que de la muscarine et une petite quantité de sulfate d'argent qu'il est facile de séparer.

Il vaut mieux précipiter par l'iodure double de mercure et de potassium que par l'iodure de bismuth et de potassium, le rendement est en général meilleur et l'alcaloïde obtenu est plus pur. Un kilogramme d'extrait concentré fournit environ 0,80 centigrammes de sulfate de muscarine. Bücker, *Neu. Repert. Pharma*, t. XXI, p. 194.

Comme soit dans les végétaux, soit dans les produits d'origine animale, la muscarine est toujours accompagnée de névrine; nous allons faire connaître un procédé ingénieux imaginé par Harnach pour séparer ces deux bases. Pour ce, on traite le mélange de muscarine et de névrine par l'acide chlorhydrique, de manière à obtenir des chlorhydrates. On fait cristalliser ces derniers. On les exprime ensuite entre plusieurs doubles de papier buvard. Le chlorhydrate de muscarine absorbe l'humidité de l'air, et se transforme en sirop qui imbibe le papier, tandis que le chlorhydrate de névrine reste solide.

Il ne s'agit plus alors que de retirer, par des lavages, le sel déliquescent du papier qu'il imprègne.

Synthèse de la muscarine. — Cette synthèse a été réalisée par Schmiedeberg et Harnach. La muscarine dérive de la névrine par oxydation. Mais cette dernière base peut s'oxyder à divers degrés. En effet, en faisant agir des influences oxydantes diverses, on obtient dans certains cas de l'oxynévrine, tandis que dans d'autres on obtient de la muscarine. En effet, l'acide chromique, le permanganate de potasse, poussent leur oxydation trop loin et transforment le groupe

carbone $CH^2.OH$ en $CO.OH$. Il est évident que de prime abord ils ne doivent pas donner de pareil résultat, et qu'ils doivent passer par le groupe intermédiaire COH. Mais leur action peut être difficilement limitée, il faut s'adresser à un autre agent, aussi emploie-t-on l'acide nitrique dont l'action ne s'étend pas au-delà du premier terme d'oxydation de la névrine

$$\left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\HO\end{matrix}\right\}AzC^2H^4OH+O=\left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\HO\end{matrix}\right\}Az—C^2H^2OH+H^2O.$$

Voici le procédé employé par M. Schmiedeberg et Harnach: on dessèche autant que possible le chlorhydrate de névrine qui est déliquescent. On ajoute à ce chlorhydrate desséché, de l'acide nitrique concentré, et l'on chauffe au bain-marie; lorsque la réaction est calmée, on ajoute une nouvelle quantité d'acide, et l'on chauffe à feu nu. On dissout ensuite le tout dans l'alcool, on précipite par le chlorure de platine et on purifie le chloroplatinate de muscarine par cristallisation dans l'eau bouillante. On peut aussi oxyder directement le chloroplatinate de névrine. Si l'on emploie l'acide nitrique étendu, il se forme une proportion notable de produits secondaires.

La synthèse de la muscarine pourait aussi être réalisée en faisant agir l'éthylaldéhyde monochlorée sur la triméthylamine; jusqu'ici rien n'a été tenté à ce sujet. Nul doute qu'on n'obtînt ainsi les mêmes résultats que dans la synthèse des corps de la même famille, iodure de triméthyléthylammonium, chlorhydrate de névrine, chlorhydrate de bétaïne, synthèses qui sont du même ordre

$$(CH^3)^3Az+\left.\begin{matrix}COH\\CH^2Cl\end{matrix}\right\}=\left.\begin{matrix}(CH^3)\\Cl\end{matrix}\right\}Az—C^2H^2.OH.$$

La muscarine se présente sous forme de lamelles cristallines très irrégulières. Pour affecter une forme solide, elle

a besoin d'être desséchée au-dessus de l'acide sulfurique, car elle est très déliquescente. Solide, elle absorbe la vapeur d'eau et prend la consistance sirupeuse. Elle est inodore à froid, mais à 100° elle répand une odeur qui rappelle celle du tabac : elle n'est pas sublimable, elle est soluble en toutes proportions dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther.

Le chloroforme en dissout de très petites quantités. Sa réaction est alcaline. Elle attire l'acide carbonique de l'air, et forme un sel à réaction alcaline ; avec les autres acides, elle donne des sels neutres très déliquescents.

Elle précipite les sels de fer et de cuivre; sa solution additionnée d'eau de brome, fournit un précipité jaune qui se dissout bientôt dans la liqueur, devient jaune puis incolore (Schmiedeberg et Harnach), son chloroplatinate $(C^5 H^{14} AzO^2, Cl)^2 PtCl^4 + 2H^2O$ cristallise en octaèdres bien définis.

Son chlorhydrate se présente sous forme de cristaux très brillants, incolores, souvent mal définis, volumineux, quelquefois aussi il est cristallisé en aiguilles prismatiques : ce sel est très déliquescent.

Toxicologie. — La muscarine présente à peu près les mêmes effets physiologiques que la neurine, même flux de salive, de larmes, paralysie et arrêt du cœur en diastole, diarrhée, émission d'urine et de sperme, rétrécissement pupillaire (Hugounencq, Alcaloïdes d'origine animale). Mais elle agit à une dose bien moindre, et $^1/_{40}$ à $^1/_{50}$ de milligr. suffit à arrêter les battements du cœur chez la grenouille (Rabuteau, Éléments de toxicologie).

Chez l'homme, à la dose de 0,005 milligr., elle produit des accidents graves (Böhm et Kultz, *Journal de pharmacie et de chimie*).

Même M. A. Palmer de Boston, rapporte l'*Union pharmaceutique*, d'après le *Moniteur scientifique*, affirme s'être

trouvé mal d'avoir respiré l'odeur de quelques amanites dont le principe actif est la muscarine, et va jusqu'à dire que ces champignons toxiques sont capables de communiquer leurs propriétés vénéneuses à d'autres qui ne le sont pas. Nous croyons les données de M. A. Palmer erronées : pour le prouver, nous n'aurons qu'à citer les conclusions de M. Paulet à la suite de son étude sur l'Amanite.

En effet, M. Paulet a reconnu : 1° que le poison réside dans le suc du végétal ; 2° que ce poison n'est pas volatil car l'eau distillée des champignons vénéneux est inoffensive ; d'ailleurs ces champignons vénéneux ne cessent pas d'être toxiques par la dessiccation (Rabuteau, Eléments de toxicologie, p. 533).

Les effets toxiques de la muscarine, eu égard aux empoisonnements fréquents par les champignons, méritent d'être connus d'une manière toute particulière. Nous nous étendrons sur ce sujet.

L'action de la muscarine peut être ainsi décomposée :

1° Action sur le cœur qu'elle arrête en diastole ; selon toute probabilité cet arrêt diastolique tient à la surexcitation des extrémités cardiaques des vagues coïncidant avec une diminution d'activité des fibres sympathiques qui ne sont point paralysées au moment où survient l'arrêt.

2° Action sur l'intestin et la vessie sur lesquels elle produit d'énergiques contractions qui amènent la diminution de la sécrétion urinaire pouvant aller jusqu'à la suppression.

3° Action sur la pupille qu'elle contracte.

4° Actions sur les sécrétions de la salive, des larmes, de la bile, du suc pancréatique qu'elle excite énergiquement.

5° Action sur les mouvements respiratoires qui disparaissent avant la contraction du cœur (ce fait se vérifie pour les mammifères, chez les batraciens la respiration survit) (Schmiedeberg et Kopp, *Journal de pharmacie et de chimie*).

L'atropine fait cesser immédiatement les phénomènes pro-

duits par la muscarine. Prévost de Genève suppose que soit en excitant les fibres sympathiques, soit en paralysant les extrémités cardiaques des vagues, soit pour ces deux causes à la fois, elle rétablit les contractions du cœur.

On a retrouvé une action analogue à celle de l'atropine dans la digitaline (Böhm), de la calabarine (Prévost) et aussi dans un grand nombre d'agents: air, lumière, excitations périphériques, nicotine, ergotine, hyosciamine.

L'atropine l'emporte cependant sur les autres agents ; elle peut faire réaparaître les contractions alors que le cœur est arrêté depuis très longtemps (24 heures même en hiver chez une grenouille), les autres agents n'ayant plus ou ayant épuisé leur action, et même après une ligature portée sur le cœur arrêté en diastole.

On a comparativement observé l'effet de doses variables de muscarine sur la respiration et sur la température.

Voici le résultat de ces observations:

Respiration.

Doses faibles: accélération, retour graduel à l'état normal.

Doses moyennes: accélération suivie de diminution.

Doses toxiques: diminution progessive jusqu'à arrêt définitif.

Température.

Doses faibles: légère élévation une ou deux heures après.

Doses moyennes: abaissement une ou deux heures après puis retour à la température normale.

Doses toxiques: abaissement très prononcé précédant la mort.

Employée dans ces conditions, l'atropine élève la température.

Pharmacologie.—La fausse orange a été employée contre la paralysie des membres, de la langue, des muscles, du cou, l'épilepsie, la chorée, dans le pansement des ulcères variqueux (Officine, Dorvault).

D'après Williams Murrel, la muscarine a été essayée contre les sueurs nocturnes des phtisiques et les a toujours fait cesser après deux ou trois nuits. L'auteur prescrit une solution au centième d'extrait liquide d'Amanita Muscaria à la dose de 5 à 15 gouttes. Ce médicament n'est ni désagréable ni dangereux *(Lyon médical)*.

Hydrate de triméthylméthylhydroxycarbonyl-amnonium.

Oxynévrine, Acide triméthylglycolaminique.

Par rapport à notre travail, nous nous voyons obligé de donner un nom spécial au troisième terme d'oxydation de l'hydrate de triméthyléthylammonium. Les noms usités dans les chimies se rapportant à la fonction acide de ce corps plutôt qu'à sa fonction basique, fonction qui est le caractère commun de tous les composés compris dans notre sujet et que nous devons mettre en première ligne, tandis que la fonction acide est ici le caractère différentiel. Aussi, comme appellation chimique de l'oxynévrine, avons-nous adopté celle d'hydrate de triméthylméthylhydroxycarbonylammonium. Nous justifions notre appellation en exposant la constitution de ce corps.

Nous trouvons un azote pentavalent uni d'abord à trois radicaux méthyle, un hydroxyle, et, en dernier lieu, à un radical complexe que nous décomposerons ainsi, un groupe méthyle se rattachant d'un côté à l'azote fondamental par son atonicité libre, de l'autre côté, remplaçant un de ses trois hydrogènes par un groupe carbonyle bivalent, dont une valence est déjà saturée par un oxydrile. La caractéristique d'un acide organique étant -COOH: nous trouvons dans le même corps et une fonction acide - COOH dans le radical éthyle et une fonction basique ≡ Az.OH dans l'ensemble du composé.

L'oxynévrine, grâce à sa constitution, est un corps peu stable. En effet, chaque fois qu'un acide et une base se trouvent en présence, ils tendent à se combiner en perdant une molécule d'eau. D'ordinaire la fonction acide et la fonction basique sont réparties dans deux corps distincts; dans le cas actuel, ces deux fonctions se trouvent groupées dans le même corps, aussi l'hydrate de triméthylméthylhydroxycarbonylammonium libre tend-il à perdre une molécule d'eau à donner un anhydride interne qui est la bétaïne.

Synthèse de l'oxynévrine.— L'oxynévrine peut offrir plusieurs modes de formation synthétique.

1° Oxydation de la névrine. En substituant O à H^2 du radical oxéthyle de la névrine. Pour arriver à ce but on emploie le permanganate de potasse ou l'acide chromique comme agents d'oxydation. L'acide azotique ne peut être mis en avant, son pouvoir oxydant étant limité dans ce cas à la formation de la muscarine.

$$(CH^3)^3_{Cl}\!\!\backslash Az.C^2H^4OH + O^2 = (CH^3)^3_{Cl}\!\!\backslash Az.CH^2.COOH + H^2O.$$

2° On peut former un sel halogène d'oxynévrine iodure, bromure, chlorure en combinant directement une molécule d'acide monoïodoacétique ou monobromacétique ou monochloracétique à de la triméthylamine. Ce mode de synthèse est général pour les corps qui nous occupent; il consiste, comme nous l'avons déjà dit, à combiner un composé éthylemonohalogèné présentant, dans le groupe carbone étranger à l'élément halogène, la fonction secondaire que l'on veut introduire dans l'hydrate de l'ammonium tétra substitué que l'on a en vue de produire

$$COOH.CH^2Cl + Az(CH^3)^3 = (CH^3)^3_{Cl}\!\!\backslash Az.CH^2.COOH.$$

3° On peut encore faire agir sur une molécule de glyco-

colle (acide amido-acétique) 3 molécules d'iodure de méthyle

$$3CH^3I + H^2.Az.CH^2.COOH = \overset{(CH^3)^3}{I}\Big\{Az.CH^2.COOH + 2IH.$$

Toutes ces synthèses nous donnent des sels d'oxynévrine qui est pour ainsi dire une base ne pouvant exister à l'état libre. Nous les étudierons en traitant de la bétaïne qui offre au point de vue pratique un plus grand intérêt.

Toxicologie. — D'après MM. Schmiedeberg et Harnach, l'oxynévrine n'est pas toxique *(Journal de pharmacie et de chimie).*

Anhydride de l'hydrate de triméthylméthylhydrocarbonylammonium.

Bétaïne.

Historique. — En 1866, Scheibler isola du suc de betterave la bétaïne. En 1869, Liebreich constata sa présence dans l'urine, et de plus, la même année, il reconnut que le traitement de la triméthylamine par l'acide monochloracétique ou l'oxydation de la névrine par le permanganate de potasse, donnaient une base qu'il appela oxynévrine que Greiss obtenait d'un autre côté en faisant agir l'iodure de méthyle sur le glycocolle. L'année suivante, Liebreich constata que l'oxynévrine fournissait des sels identiques à ceux de la bétaïne.

Extraction. — Pour retirer cette base du jus de la betterave, Scheibler précipite par le phosphotungstate de sodium, le jus fraîchement exprimé et acidulé d'acide chlorhydrique; on filtre rapidement pour séparer le précipité qui renferme de l'albumine, de la matière colorante, de la cellulose, et une petite quantité de bétaïne. Puis on ajoute du phosphotungstate de sodium et l'on abandonne le tout à lui-même pendant huit ou dix jours. Il se forme peu à peu un précipité cristallin, on le lave et on le met en digestion avec la chaux, qui produit un phosphotungstate de calcium insoluble, et met en liberté de la bétaïne, qui se dissout.

On sépare la chaux par l'acide carbonique, on filtre, on évapore et on obtient de la bétaïne brute, que l'on purifie en la faisant dissoudre dans l'alcool concentré en présence du noir animal. On filtre, on évapore, la bétaïne cristallise.

Pour séparer la bétaïne de la mélasse, on étend celle-ci de deux volumes d'eau et l'on opère de même, en ayant soin de séparer le précipité formé par l'addition des premières portions de phosphotungstate.

Liebreich emploie la méthode suivante: il fait bouillir pendant douze heures, avec de l'eau de baryte, de la mélasse étendue d'eau: il sépare la baryte par l'acide carbonique, filtre, évapore et épuise le résidu par l'alcool. A l'extrait alcoolique concentré, il ajoute une solution concentrée de chlorure de zinc et obtient un précipité qu'il fait cristalliser dans l'eau. Cette combinaison est décomposée par l'eau de baryte, l'oxyde de zinc séparé par le filtre, puis la baryte est précipitée exactement par l'acide sulfurique. La liqueur filtrée donne par évaporation du chlorhydrate de bétaïne cristallisé.

Voici encore un mode d'extraction de la bétaïne indiquée par M. Schutzemberger, dans son Traité de chimie générale: «Pour retirer la bétaïne de la betterave, on se sert avec avantage des mélasses dont on a extrait la majeure partie de la saccharose sous forme de saccharate tricalcique ou de saccharate barytique par la méthode dite d'élution.

Les liquides alcooliques qui ont servi à laver le saccharate tricalcique renferment les principes mélangés au sucre dans le suc de la betterave et notamment la bétaïne. Les eaux-mères de la cristallisation du saccharate contiennent environ 13 pour 100 de matériaux solides, 1,5 de sucre, 6 parties de matières organiques, 2 parties de potasse combinée à des acides organiques; on neutralise la liqueur par l'acide sulfurique étendu, et l'on concentre à consistance sirupeuse; il se sépare du sulfate de potasse. Le liquide sirupeux est traité par un mélange d'alcool et d'acide sulfurique qui précipite toute la potasse et toute la chaux, tandis que les acides organiques restent en solution. Dans ce traitement, il importe

de doser l'acide sulfurique, afin qu'on n'en ajoute pas un excès. On évapore à sec, on reprend par l'alcool absolu, qui fournit une solution brune très acide, ne contenant ni sucre, ni matières minérales. On dirige dans cette solution alcoolique un courant d'acide chlorhydrique gazeux. La liqueur s'échauffe et brunit, puis dépose, au bout de quelque temps, des cristaux de chlorhydrate de bétaïne peu soluble dans l'alcool chargé d'acide chlorhydrique. Ces cristaux sont purifiés par recristallisation dans l'alcool chaud, ou dans l'eau, d'où ils se séparent en prismes brillants et incolores.

Liebreich obtient encore la bétaïne en acidulant la mélasse étendue avec de l'acide chlorhydrique, et en précipitant la bétaïne par le chlorure d'or. Le précipité est décomposé par l'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré et concentré fournit la base.

Synthèse. — A propos de l'oxynévrine, nous avons donné les équations chimiques suivant lesquelles se forme la bétaïne. Nous allons maintenant indiquer de quelle manière on opère.

1° Procédé par oxydation de la névrine.

On opère une oxydation ménagée de cette base, au moyen du permanganate de potasse ou de l'acide chromique

$$\left.\begin{matrix} CH^2OH.CH^2 \\ (CH^3)^3 \end{matrix}\right\} Az.OH + 2O = \left.\begin{matrix} COO \\ | \\ CH^2 \\ (CH^3)^3 \end{matrix}\right\} Az + 2H^2O.$$

2° Procédé par l'acide trichloracétique et la triméthylamine.

On fait agir à 100° en proportions moléculaires pendant plusieurs heures, l'acide chloracétique sur la triméthylamine en vase clos

$$CH^2Cl.COOH + Az.\,(CH^3)^3 = \left.\begin{matrix} COOH.CH^2 \\ (CH^3)^3 \end{matrix}\right\} Az.Cl.$$

On obtient du chlorhydrate de bétaïne.

3° Procédé au moyen du glycocolle.

Greiss opère de la manière suivante : il ajoute trois molécules d'iodure de méthyle à une molécule de glycocolle dissous dans la potasse concentrée pour rendre le mélange homogène. Au bout de peu de temps, le liquide s'échauffe et d'alcalin qu'il était, devient acide ; on le sature peu à peu par de la potasse jusqu'à ce que cette acidité ne se produise plus. On neutralise par acide iodhydrique, on chasse l'alcool méthylique par distillation, on étend d'eau, on ajoute au liquide une solution étendue d'iode dans l'acide iodhydrique. Il se sépare des aiguilles brillantes qui constituent un periodure de bétaïne, d'où l'on peut isoler la base. Ces cristaux sont isolés, lavés à l'eau et traités en suspension dans ce liquide par un courant d'hydrogène sulfuré qui les convertit en iodhydrate de bétaïne

$$COOH.CH^2.AzH^2 + 3CH^3I = 2HI + \left\{\begin{matrix} COOH.CH^2 \\ (CH^3)^3 \end{matrix}\right. Az.I.$$

Caractères. — La bétaïne se dépose de l'alcool concentré en cristaux volumineux, très brillants, contenant de l'eau de cristallisation $C^5H^{11}AzO^2 + H^2O$ et tombant en déliquescence à l'air. A 100° ou dans l'air sec, ils s'effleurissent et perdent toute leur eau. La bétaïne est très soluble, la solution saturée à 25° renferme 61,8 p. 100 de base anhydre et sa densité est 1,1177. Cette solution a une saveur fraîche et sucrée ; elle est sans action sur les réactifs colorés et n'agit pas sur la lumière polarisée. Par l'action de la chaleur, elle se boursoufle en répandant l'odeur de la triméthylamine, puis celle du sucre brûlé et laisse à la fin un charbon très divisé. La potasse aqueuse l'attaque à l'ébullition ; il se dégage de la triméthyla-

mine et il se forme une base non volatile dont le chloraurate renferme

$$C^8H^{17}AzO^5.HCl\ Au\ Cl^3.$$

Le chlorhydrate de bétaïne est en beaux cristaux inaltérables à l'air; ce sont des tables incolores appartenant au système clinorombique.

Toxicologie. — La bétaïne n'est pas toxique d'après M. Schültzen. Elle n'exerce aucune action sur l'économie, même à fortes doses. L'expérience en a été faite en injectant 1 gramme de cette base dans le sang d'un lapin.

Utilité industrielle. — M. C. Vincent a utilisé les vinasses de betterave pour en retirer la triméthylamine qui provient probablement de la destruction de la bétaïne. On obtient ce produit par la destruction sèche du résidu de l'évaporation des vinasses.

La trimétylamine ainsi obtenue et transformée en chlorhydrate et la destruction pyrogénée de ce sel donne le chlorure de méthyle que l'industrie livre dans des siphons de cuivre ou de fonte émaillée.

Le chlorure de méthyle est employé pour obtenir des froids intenses; en médecine il a été employé en pulvérisation dans la sciatique, le tic douloureux de la face, etc.

CONCLUSIONS.

Après avoir étudié à part chacun des dérivés de l'hydrate de triméthyléthylammonium par modification du radical éthyle, et avoir observé les relations qui existent entre ses propriétés physiologiques et sa constitution chimique, en nous plaçant à un point de vue général, en envisageant dans son ensemble tout le groupe alcaloïdique qui nous occupe, nous arrivons à constater :

1° Que les dérivés du premier jusqu'au quatrième terme inclusivement jouissent de propriétés toxiques ;

2° Que ces propriétés sont nulles à partir du cinquième terme ;

3° Que les composés toxiques exercent une action identique sur l'organisme ;

4° Qu'ils ne diffèrent dans leur action que par l'intensité ;

5° Que cette intensité va en croissant dans l'ordre suivant :

Névrine ;

Hydrate de triméthyléthylammonium ;

Neurine ;

Muscarine ;

6° Que les facultés toxiques du groupe ont atteint leur summum d'exaltation dans la muscarine.

Après ces considérations, on peut être entraîné à se demander si la raison de la toxicité des trois premiers composés actifs, ne réside pas dans le pouvoir qu'ils auraient de se transformer en muscarine dans l'organisme sous l'influence de causes oxydantes, telles que la réduction de l'oxyhémoglo-

bine du sang, et par conséquent le pouvoir toxique se trouverait chez eux subordonné à la facilité qu'ils auraient à être transformés en muscarine.

Cette hypothèse pourrait être vérifiée chimiquement et physiologiquement. Chimiquement, en mettant en contact avec de l'oxyhémoglobine un composé intermédiaire entre la muscarine et l'hydrate de triméthyléthylammonium ou cet hydrate lui-même, et en recherchant ensuite dans le mélange, au moyen de la réaction indiquée par le professeur Gautier (fondée sur le pouvoir réducteur des aldéhydes, sur un mélange de sel ferrique et de ferricyanure) à déceler la formation de la muscarine. Physiologiquement, en déposant un fragment du composé à éprouver directement sur le cœur d'une grenouille, et en examinant si, dans ce cas, il se produit une action semblable à celle de la muscarine.

FIN.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 23 juillet 1888,
Le Recteur de l'Académie,
Correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

Vu :
Montpellier, le 23 juillet 1888.
Pr le Directeur de l'Ecole,
JEANJEAN.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Sucrate de chaux.

Teinture de savon pour l'hydrotimétrie.

Arsénite de soude.

Sulfate de zinc pur.

Saponine.

Chloroforme pur.

Sulfate double de fer et d'ammoniaque.

Iodoforme.

Carbonate de soude pur et sec.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Grimaud. — Chimie organique.

Hugounencq. — Des alcaloïdes d'origine animale.

Journal de Pharmacie et de Chimie.

Lyon Médical.

Moniteur scientifique.

Rabuteau. — Eléments de toxicologie.

Robin et Verdeil. — Traite de chimie.

Schutzemberger. — Chimie générale.

Union pharmaceutique.

Wurtz. — Dictionnaire.